

## Szekunder malignus tumorok szisztémás sclerosisban

Szekanecz Éva dr. <sup>1</sup>, Szekanecz Zoltán dr. <sup>1</sup>, Kiss Emese dr. <sup>2</sup>, Keszthelyi Péter dr. <sup>3</sup>, Szántó János <sup>1</sup>, Szűcs Gabriella dr. <sup>1</sup>

1 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

2 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

3 Pándy Kálmán kórház, Gyula

**Bevezetés:** A szisztémás sclerosis (SSc) betegek túlélési adatai az utóbbi évtizedekben javultak, így a légzési elégtelenség és renalis krízis helyett előtérbe került a krónikus szervi szövődmények, ezen belül a szekunder tumorok megelőzése és kezelése. Számos reumatológiai kórképben, így SSc-ben is magasabb a lymphoproliferatív kórképek és az elsősorban a fibrotikus szövetekben fellépő, szolid malignómák előfordulása. A SSc kezelésében alkalmazott gyógyszerek, elsősorban a cyclophosphamid, mellett a vegyszerexpozíció, dohányzás kóroki szerepe is felvethető.

**Betegek és módszerek:** Szerzők tanszékén gondozott 218 SSc-s beteg adatait áttekintve elemezték a szekunder malignomák előfordulását, típusait. Bár az esetszám relatíve kicsi, a Health for All adatbázis átlagpopulációs adataihoz viszonyítva elemezték a daganatok standard incidenciáját (SIR) is.

**Eredmények:** A 218 gondozott SSc-s beteg között 10 nőbetegnél fejlődött ki összesen 11 malignus daganat (a betegek 4,6%-a). Egy betegben két tumor jelentkezett: emlőrák még az SSc kezdete előtt, majd később lymphoma. A tumoros betegek többsége (80%) a diffúz cutan altípusba (dcSSc) tartozott. A vizsgált betegek átlagéletkora a SSc felismerésekor 54,6 év, a tumor megjelenésekor 61,5 év volt. A SSc kezdetétől átlagosan 6,6 év telt el a daganat jelentkezéséig. A betegek fele hunyt el, 4 a tumor következtében, az ötödik beteg a daganat szempontjából gyógyultnak volt tekinthető, szívhalál lépett fel. Három betegnél a halál egy éven belül következett be. A túlélő 5 beteg esetében jelenleg az átlagos túlélés már 4,9 év. A 11 daganat típusát tekintve 3 esetben B sejtes non-Hodgkin lymphoma, két hörgőrák, két emlőrák, 1-1 végtagi leiomyosarcoma, nyelőcsőrák, cervixrák és bőrrák igazolódott. A Health for All adataihoz képest SSc-ben az összes malignitást tekintve a SIR 1,07 (CI: 0,82-1,38) volt, az egyes daganattípusokat tekintve a SIR 5,8 és 52,4 között mozgott. A betegek közül egy részesült az onkogenitást esetleg fokozó cyclophosphamid-kezelésben.

**Konklúzió:** SSc-s betegek között 11 malignus tumort találtak. Sclerodermában a szekunder tumorok, ezen belül a hörgő-, bőr- és nyelőcsőrák, valamint a lymphoma előfordulása gyakoribbá válik. Az alapbetegség megfelelő kezelése, gondozása csökkentheti a szekunder tumorok kialakulásának kockázatát.

**KULCSSZAVAK:** szisztémás sclerosis, immunszuppresszió, daganatkeltés, szekunder tumorok

### SECONDARY MALIGNANCIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS

**Introduction:** The outcome of systemic sclerosis (SSc) has become more favourable during the past years. Respiratory failure or renal crisis have become less frequent, and more attention should be paid to long-term comorbidities, such as malignancies secondary to scleroderma. The incidence of malignant lymphoproliferative diseases, as well as solid tumours is higher in a number of rheumatic diseases including SSc. Some cytotoxic agents, primarily cyclophosphamide used in the treatment of SSc, as well as exposure to chemicals or smoking may further increase cancer risk.

**Patients and methods:** Altogether 218 scleroderma patients undergoing follow-ups in authors department were assessed for secondary malignancies. Although the number of SSc patients with tumour is relatively small, authors compared their cohort to the Health for All database and calculated standard incidence ratios (SIR).

**Results:** Authors identified 11 cases of malignancy in 10 SSc patients (4.6%). One patient had two types of tumour: breast cancer before the onset of SSc and later malignant lymphoma. Half of SSc patients with cancer belonged to the diffuse cutaneous (dcSSc) subtype. The mean age at onset of SSc was 54.6 years, while that at the diagnosis of malignancy was 61.5 years. The mean disease duration of scleroderma at the time of cancer diagnosis was 6.6 years. Five patients died, 4 due to the underlying malignancy. In the fifth patient, the tumour had been cured but the patient died due to fatal heart disease. Among the five surviving patients, the mean survival time was 4.9 years. Regarding types of malignancies, 3 patients had non-Hodgkin's lymphoma, 2 had bronchial cancer, 2 had breast cancer, one had leiomyosarcoma of the leg, one had esophageal cancer, one had cervix cancer and one had skin cancer. In comparison to the Health for All database, the overall SIR of all malignancies in SSc was 1.07 (CI: 0.82-1.38) varying between 5.8 and 52.4 in different tumour types. Only one cancer patient received cyclophosphamide therapy.

**Conclusion:** They identified 11 cases of malignancy among our SSc patients. In SSc, secondary tumours including bronchial, skin and breast cancer, as well as lymphomas are more common than in the general population. The adequate treatment and follow-up of scleroderma patients may help us to lower the risk of malignancies secondary to SSc.

**KEY-WORDS:** Systemic sclerosis, Immunosuppression, Tumor development, Secondary malignancies

## Bevezetés

Egyes autoimmun-reumatológiai kórképekben, elsősorban Sjögren-szindrómában, szisztémás lupus erythematosusban (SLE), rheumatoid arthritisben (RA), dermatomyositisben és szisztémás sclerosisban (SSc) a szekunder malignus daganatok, ezen belül a lymphoproliferatív kórképek és bizonyos szolid tumorok, fokozott incidenciáját írták le [1–8]. Míg Sjögren-szindrómában, SLE-ban és RA-ban elsősorban a lymphomák társulása válik gyakoribbá, addig SSc-ben, főleg a fibrosis által kiemelten érintett szervekben (bőr, nyelőcső, tüdő), a szolid tumorok [1, 2, 5, 6]. Emellett a reumatológiai terápiában alkalmazott bizonyos gyógyszerek (pl. azathioprin, cyclophosphamid, biologikumok) is fokozhatják a daganatképződést [1, 3–5]. Sokszor igen nehéz meghatározni az ok-okozati összefüggéseket, illetve az alapbetegség és a gyógyszeres terápia karcinogén hatásait egymástól elválasztani.

SSc-ban az esetek 3–11%-ában alakul ki malignitás [6]. Ezen betegségekben elsősorban a lymphoproliferatív kórképek gyakoribbá válását írták le, míg szolid tumorok esetében a fibrosis által érintett szervekben (bőr, nyelőcső, tüdő) alakulhatnak ki [1, 2, 5, 9]. A szekunder tumorok elsősorban a diffúz kuttán (dcSSc) formában jelentkeznek. A non-Hodgkin lymphoma (NHL) mellett a tüdő-, nyelőcső-, bőr-, primer máj- és emlőrák előfordulása gyakoribb [1, 2, 5, 9, 10]. Összességében a sclerodermás betegekben 1,5–5-szörös rizikófaktorozódást írtak le, de ezen belül a tüdőrák standard incidenciájára (SIR) 7,8, a NHL-é 9,6, a bőrráké 4,2 és a primer májráké 3,3 [1, 5, 10, 11]. A tüdőrák kialakulása inkább a tüdőfibrosissal, mintsem a dohányzással mutatott összefüggést [5]. A diagnózis időpontjában fennálló idősebb életkor független rizikófaktor a szekunder tumor kialakulását tekintve [11]. A B-sejtes lymphoma rizikója különösen magas, itt is az alapbetegség patogeneziséből adódó krónikus B-sejt-stimuláció szerepe a döntő [5, 10]. Magunk az irodalomban az elmúlt 30 évben mintegy 10 B-sejtes lymphoma, köztük CLL esetét találtuk, és három saját esetet a közelmúltban magunk is közöltünk [10]. A két hazai scleroderma munkacsoport (Pécs és Debrecen) 366 SSc-s betege túlélésének elemzésekor 2006-ig összesen 16 esetben (4,4%) talált malignitást [12]. A lokalizált scleroderma (lcSSc) viszont a malignitás tekintetében nem jelent fokozott rizikót [5].

Az immunuszuppresszív gyógyszerek közül elsősorban a cyclophosphamid, azathioprin és a biológiai gyógyszerek esetében írták le, hogy direkt vagy indirekt úton fokozzák a malignomák kialakulását [1, 13, 14]. SSc-s betegekben ezek közül csak a cyclophosphamidot alkalmaztuk. Mint tudjuk, a cyclophosphamid direkt szöveti toxicitás révén okoz húgyhólyagrákot. A tumorok kialakulása arányos a kezelés időtartamával, a gyógyszer kumulatív dóziséval és az egyidejű dohányzással is [5, 13, 14]. A cyclophos-

phamid mellett bőrrákot, NHL-t és leukaemiát okozhat. A hólyag- vagy bőrrák kialakulásának 1,5–4-szeres kockázata van [14]. A rák kockázata kisebb bólus, intravénás alkalmazás mint orális adagolás esetén [5]. A gyakorlatban azonban a cyclophosphamidot általában súlyos, az életet veszélyeztető tünetek (alveolit, pulmonalis fibrosis, ritkán kiterjedt bőrfolyamat) kezelésére korlátozzuk, ahol a várható siker meghaladja a rák okozta kockázatot [1].

Jelen munkánkban a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum (DEOEC) Reumatológiai Tanszékén gondozott 218 sclerodermás beteg közül gyűjtöttük össze és elemeztük a daganatok előfordulását.

## Betegek és módszerek

A DEOEC Belgyógyászat Intézet Reumatológiai Tanszékén 2000–2008. április között megjelent és gondozott 218 SSc-os beteg adatait dolgoztuk fel retrospektív módon számítógépes adatbázis és a betegkártyák, kórrajzok segítségével. Az SSc diagnózisát az ACR kritériumrendszer alapján állítottuk fel [15]. A daganatok diagnosztizálása különböző képalkotó eljárások (rtg, UH, CT, MRI), endoszkópos módszerek és biopsziás szövettani mintavételek alapján történt. Vizsgáltuk a leggyakrabban megjelenő daganatféléseket, szövettani típusokat, az alkalmazott immunuszuppresszív terápiát. Az SSc-ben nyert daganatgyakorlati adatokat összevetettük az átlagpopuláció adataival, melyet a HFA (Health for All) adatbázisból nyertünk. Mivel a legtöbb daganattípus betegeink között csak egy-két esetben fordult elő, ezért részletes statisztikai elemzésre nem nyílt mód. Tájékoztatásul azonban meghatároztuk az egyes Standard Incidencia Rátá (SIR) értékeket, de ezekből messzemenő következtetéseket nem vontunk le.

## Eredmények

A tanulmányban 218, a tanszékünkön gondozott SSc-os beteg adatait dolgoztuk fel. A vizsgált betegek között 10 betegnél fejlődött ki összesen 11 malignus daganat (a betegek 4,6%-a) (*l. táblázat*). Egy betegnél (T. J.) még a SSc kezdete előtt három évvel igazolódott emlőrák, amely viszont sebészeti kezelés mellett gyógyult. Ugyanezen betegben később NHL jelentkezett. Mindegyik tumoros SSc-s beteg nő volt és a betegek fele (5/10) a dcSSc klinikai altípusba tartozott. A vizsgált betegek átlagéletkora a SSc felismerésekor 54,6 év (30–69 év) volt. A tumor megjelenésekor a betegek átlagéletkora 61,5 év (42–71 év) volt. A SSc kezdetétől átlagosan 6,6 év telt el a daganat jelentkezéséig (–3 –16 év; T. J.-né esetében –3 év szerepel). A betegek közül mostanáig 5 hunyt el, ebből 4 esetben volt a halál a daganat következménye, egy esetben a korábbi tumor gyógyultnak volt tekinthető és a beteg (K. D.) cardiovascularis betegségben hunyt el. A másik 3 betegnél a halál minden esetben egy éven belül következett be. A túlélő 5 beteg 6 tumora esetében jelenleg az átlagos túlélés már 4,9 év. Két elhunyt betegnél csontmetastasis is igazolódott (*l. táblázat*).

A 11 daganat típusát tekintve 3 esetben B-sejtes NHL (ebből két B-CLL), két hörgőrák, két emlőrák, 1–1 végtagi leiomyosarcoma, nyelőcsőrák, cervixrák és bőrrák igazolódott (*l. táblázat*).

Sorsz.		Születés	SSc kezdet és típus	Kor a betegség kezdete-kor	Tumor	Tumor kezdet	Kor a tumor-diagnózis idején	SSc fennállás a tumordiagnózis idején	CPH*	Halál	Megjegyzés
1.	B. J.	1951	1981 (dcSSc)	30	Leiomyosarcoma (comb)	1993	42	12 év		–	Vegyszer-expozíció
2.	É. Z.	1939	2005 (dcSSc)	66	NHL*	2006	67	1.5 év		–	Cyclo-phosphamid
3.	D. L.	1934	1990 (lcSSc)	56	Nyelőcsőcc.	2002	68	12 év		2003 szept.	
4.	H. I.	1955	2000 (lcSSc)	45	Tüdőcc.	2005	50	5 év		2008 jún.	Erős dohányos Csontmet.
5.	K. D.	1927	1982 (lcSSc)	55	Emlőcc.	1998	71	16 év		2007 júl.	Emlőcc gyógyult, halálok szívbetegség
6.	S. G.	1933	1992 (lcSSc)	59	Tüdőcc.	2001	68	9 év		2001 máj.	
7.	S. A.	1949	2000 (dcSSc)	51	Cervixcc.	2000	53	<1 év		2002 okt.	+polymyositis Paraneoplasia? Csontmet.
8.	T. J.	1936	2005 (dcSSc)	69	Emlőcc.	2002	66	-3 év		–	
9.	"	"	"	"	NHL* (B-CLL)	2005	69	9 hónap		–	
10.	V. I.	1951	2002 (dcSSc)	51	NHL* (B-CLL)	2004	53	2 év		–	
11.	V. L.	1937	1991 (lcSSc)	54	Bőr planocelluláris cc.	2007	70	16 év		–	+RA* methotrexat

\*CPH: cyclophosphamid, NHL: non-Hodgkin lymphoma, B-CLL: B-sejtes krónikus lymphoid leukaemia, RA: rheumatoid arthritis

### I. táblázat. Malignus daganatok előfordulása 218 sclerodermás betegben

Daganattípus	Populációs incidencia / 100 000 lakos*	SSc incidencia / 218 beteg	SSc incidencia / 100 000	SIR
Tüdőrak	106,2	2	917,4	8,6
Bőrrak	17,2	1	458,7	26,6
Emlőrak	78,8	1	458,7	5,8
Lymphoma	31,7	3	1376,1	43,4
Cervixrak	12,4	1	458,7	37,0
Nyelőcsőrák	8,7	1	458,7	52,5

\* A Health for All adatbázis alapján

### II. táblázat. Az egyes daganatfélések standard incidencia ráta (SIR) értéke

Bár a daganatok száma meglehetősen alacsony a statisztikai elemzéshez, a Health for All adatbázis alapján, mely a magyarországi, a lakosságra vonatkoztatott incidencia adatokat tartalmazza, tájékoztatásul közöljük a SSc-os betegekben észlelt SIR-értékeket azokban a tumortípusokban, amelyekben a betegek is szenvedtek (II. táblázat). Az összes malignitást tekintve a SIR 1,07 (CI: 0,82–1,38) volt. SSc-os betegek és az átlagpopuláció összehasonlításakor a tüdőrák, bőrrák, emlőrák, lymphoma, cervixrák és nyelőcsőrák SIR értéke sorrendben 8,6, 26,6, 5,8, 43,4, 37,0 és 52,4 volt.

A daganatos betegek terápiáját vizsgálva, a betegek közül mindössze egy (2. beteg) részesült az onkogenitást esetleg fokozó cyclophosphamid kezelésben (I. táblázat). A 11. betegnél a bőrrák két éves, a társuló RA miatt indított methotrexat-kezelést követően jelentkezett (I. táblázat). Más, az onkogenitást esetleg fokozó gyógyszert a SSc-os betegek nem kaptak.

Az alábbiakban röviden bemutatjuk a 10 daganatos beteg kórtörténetét (I. táblázat).

1. B. J.-né 1951-ben született. Korábban tíz évig dolgozott poliuretán előállító üzemben. 1981-től jelentkezett testszerte sclerodermája nyelőcsőérintettséggel, tüdőfibro-

sisal, melyek alapján dcSSc állt fenn. Először 1992. áprilisában kezdett el nőni terime a jobb combon, melyet először szövettan nélkül távolítottak el atheromára gondolva, majd két ismét növekvő elváltozásból 1993. márciusban történt szövettan, és ez recidív superficialis leiomyosarcomát igazolt. Részletes átvizsgálás során metastasis nem igazolódott. 1994-ben lokális recidiva volt, melyet in toto eltávolítottak, lebenyplasztika történt, és ezt követően újabb recidiva már nem volt. Jelenleg túlélése már 15 év, a sarcoma szempontjából gyógyultnak tekinthető.

2. É. Z.-né 1939-ben született. Klinikánkon 2005-ben igazolódott dcSSc a végtagok, arc és törzs-sclerodermája, valamint tüdőfibrosis alapján. Később cardialis és gastrointestinalis manifesztációk is jelentkeztek. Összesen 8 hónapig kapott iv. cyclophosphamidot, melynek hatására bőre javult. Később 2006. szeptemberében gyengeség és fogyás kivizsgálása során CT kiterjedt retroperitoneális lymphadenomegáliát igazolt. A biopszia krónikus follicularis B-sejtes NHL-t igazolt. CVP-protokoll alapján kapott citosztatikus kezelést, és erre komplett remisszió alakult ki. A sclerodermás bőr- és belservesi tünetek azóta nem romlottak, túlélése jelenleg 2 év.

3. D. L.-né 1934-ben született. Klinikánkon 1989-től kezdtük kivizsgálni polyarthritist, izomfájdalmak, fényexanthemák miatt, kezdetben nem differenciált collagenosissnak (NDC) tartottuk. Sclerodactylia alapján 1990-ben igazolódott lcSSc, illetve az arthritis, szemszáradás, fotoszenzitivitás, ANA-homogén-pozitivitás alapján scleroderma-overlap-szindróma. 2002. augusztusában fokozódó nyelési nehezítettség és fogyás miatt vizsgáltuk. Passage alapján a nyelőcső sclerodermás manifesztációja nem volt igazolható, de az endoszkópia stenosiszt, a biopszia adenocarcinómát igazolt. Tágitás történt, inoperábilisnak bizonyult, és egyre fokozódó cachexia következtében a beteg 2003. szeptemberében elhalt.

4. H. I.-né 1955-ben született. Tartósan dohányzott, majd 1999-ben kezdődtek Raynaud-szindrómás panaszai. 2000-ben igazolódott a sclerodactylia és perioralis sclerosis alapján lcSSc. 2005. szeptemberben a DEOEC Tüdőklinikán vizsgálták a tüdőben észlelt góccok miatt. Mellkas-CT baloldali centrális hilusi terimét írt le. A bronchoszkópia először negatív volt, majd később a beteg nem egyezett bele. 2006. szeptemberben a tüdőfolyamat progressziója miatt a már korábban is felajánlott mellkasebészeti beavatkozásba a beteg ismételen nem egyezett bele. 2007. áprilisában további progressziót észleltek, műtétbe a beteg nem egyezett bele. Ezt követően pulmonológiai observáció történt és a terime kisebbitése érdekében irradiáció történt. Az évek alatt csontmetastasisok alakultak ki, és 2008. júniusában a beteg elhalt.

5. K. D.-né 1927-ben született. 1970-ben kezdődött Raynaud-szindrómája, az lcSSc 1982-ben igazolódott sclerodactylia alapján. Proximalis scleroderma nem volt. A beteg rendszeresen járt fizioterápiára arthrosis, discopathia miatt. 1998 decemberében mammographia a jobb emlőben térfoglalást írt le, biopszia intraductalis carcinómát igazolt. Jobb emlő-ablatió, axillaris nyirokcsomó-diszekció történt, irradiációra, kemoterápiára nem volt szükség. Rendszeresen ellenőrizték, recidíva nem alakult ki, így a beteg az emlőrák vonatkozásában gyógyultnak volt tekinthető. Az évek folyamán ischaemiás szívbetegség, mitralis és aortastenosis alakult ki, 2006. december-től többször volt paroxysmalis pitvarfibrilláció. 2007-ben transziens agyi keringészavar is zajlott, tartósan LMW-heparint kapott. 2007 júliusában otthonában hirtelen szívhálál következett be. (A daganat szempontjából ekkor a túlélés 9 év volt.)

6. Sz. Gy.-né 1933-ban született. Sclerodactylia és pulmonalis fibrosis alapján 1992-ben igazolódott lcSSc. 1992–1998 között nem járt szakrendelésen. 2000-ben már vizsgáltuk krónikus köhögés miatt, mellkas-CT akkor tumort nem igazolt, de bronchitist, bronchiectasiát és fibrosist igen. 2001. májusában ismételt CT-n már diffúz tüdőmetastasis látszott, bronchoszkópia centrális hörgőrákot igazolt. A bentfekvés alatt légzési elégtelenség alakult ki, és a beteg intenzív osztályunkon elhalt.

7. Sz. A.-né 1949-ben született. 2000. februárban kezdődött a végtagok és a törzs bőrének diffúz megvastagodása, ez alapján dcSSc igazolódott, belszeri érintettség nem volt. 2000. júliusban társuló polymyositis is kialakult, a scleroderma és az újonnan jelentkező polymyositis eleve felvetette paraneoplasias-szindróma lehetőségét. 2000. decemberében nőgyógyászati vizsgálat során cervixcarcinoma igazolódott, radioterápiát, majd kemoterápiát kapott. 2001. szeptemberben már diffúz csontmetastasis igazolódott. 2002-ben palliatív fájdalomcsillapítást kapott és 2002. októberében elhalt.

8. és 9. T. J.-né 1936-ban született. 2002-ben emlőrák igazolódott, műtét és tramoxifen-kezelés hatására teljes remisszió következett be, relapsusa mindeddig nem volt. (Az emlőrák túlélése eddig 6 év.) 2005. márciusában a gyulai reumatológiai osztályra került a törzs és végtagok sclerodermája miatt. Ezek alapján dcSSc igazolódott, belszeri érintettsége nem volt. 2005. decemberében nagyobb nyaki- és axillaris nyirokcsomókat észleltek, biopszia során Zap70+, I. stádiumú B-sejtes krónikus lymphoid leukaemia (B-CLL) igazolódott, kemoterápiára ezek szerint nem volt szükség. Követés során sem a lymphoma, sem a SSc nem romlott, a B-CLL túlélése jelenleg 3 év.

10. V. I.-né 1951-ben született. Először 2002-ben kezeltük testszerte jelentkező scleroderma (dcSSc) miatt. Anti-Sc170-pozitív volt. Emellett cardiomyopathia, szekunder pulmonalis hypertenzió és pericarditis is igazolódott. Vesebiopszia a scleroderma renalis manifesztációját igazolta. 2004-ben 39 G/l leukocytosis és axillaris nyirokcsomó-megnagyobbodás jelentkezett. A nyirokcsomó és csontvelő biopszia Zap70+ I. stádiumú B-CLL-t igazolt. Kemoterápiát ő sem igényelt, a követés során a bőrtünetek és a B-CLL sem romlottak, a beteg túlélése jelenleg 4 év.

11. V. L.-né 1937-ben született. 1991-ben Raynaud-szindróma és sclerodactylia jelentkezett ujjbegyekkel, ezek alapján lcSSc igazolódott. Később pulmonális fibrosis, pulmonális hypertenzió, vesemanifesztáció is jelentkezett. 2004-ben a kezek és lábak röntgenfelvételén látható sávos osteoporosis, anti-CCP és rheumatoid faktor-pozitivitás alapján SSc- és RA-overlap-szindrómája igazolódott. 2005. januártól methotrexat betegségmódosító terápiát kapott. 2006. novemberében a bal alkaron nehezen gyógyuló bőrfekély jelentkezett, majd a korábbi ulcus területén 2007. márciusában szövetszaporulat jelentkezett. Ezt eltávolítva a szövettan II. gradusú planocellularis carcinómát igazolt. A methotrexat elhagyásra került, betegségmódosító terápiát ezt követően nem, csak kis dózisu szteroidot kapott. Túlélése jelenleg egy év.

## Megbeszélés

A SSc-s betegek túlélési adatai a diagnosztikai és terápiás lehetőségek bővülésével az utóbbi évtizedekben javultak, így az utóbbi időben előtérbe került a krónikus szervi szövődmények elemzése és azok lehetőség szerinti megelőzése és kezelése. A renalis crisis incidenciája egyértelműen csökkent, az alveolitis, pulmonális fibrosis és pulmonális hypertenzió korai felismerése is legtöbbször megtörténik, és számos gyógyszeres kezelés elérhető e tekintetben. Ezzel szemben a vascularis manifesztációk és a szekunder tumorok kérdése inkább előtérbe került [1, 2, 9].

Szisztémás autoimmun kórképekben, így SSc-ben is, a krónikus gyulladásos-autoimmun betegséghez vezető pathogenetikai faktorok, így a krónikus B-sejt-stimuláció (lymphoma), valamint a károsodott szervekben (sclerodermában a bőr, nyelőcső, tüdő) fennálló, atypiává majd malignitássá fajuló gyulladás vezethet szekunder tumorok kialakulásához. Emellett néhány, az SSc kezelésében is használatos gyógyszer (leginkább a cyclophosphamid) onkogenitást fokozó hatása is valószínűsíthető [1, 2, 5, 11]. Ami a nagy epidemiológiai vizsgálatokat illeti, *Derk és mtsai* [9] összesen



769 SSc-s beteg esetét követte 1987 és 2002 között és a tumorincidenciát egy nagy adatbázisú amerikai regiszterrel vetette össze. Ebben a SSc-s betegkohorszban 90 malignitás (11,7%) jelentkezett. Az összes malignitás tekintetében a SIR 1,55 (1,16–1,93) volt. A nyelőcsőrák és oropharyngealis rák volt a leggyakoribb (SIR 15,9, illetve 9,6). Roumm és Medsger [16] 262 amerikai SSc-s beteg között 14 malignitást talált (5%). Hill és mtsai [17] Ausztráliában 441 SSc-s beteg közül 90 malignus esetet találtak (20,4%). Az összes daganatfejlés esetében a SIR 1,99 volt, ezen belül a tüdőrák SIR-ja volt a legmagasabb (5,9). A SIR magasabb volt dcSSc (2,73) mint lcSSc esetén (1,85). Chatterjee és mtsai [18] 538 SSc-s beteg elemzése során 45 malignitást találtak (8,4%) és a tüdőrák (10 eset) volt a leggyakoribb. A daganat SIR 1,23 volt. A közelmúltban publikáltuk 366 Pécsen és Debrecenben gondozott SSc-s beteg túlélési adatait. Összesen 16 korai (= a scleroderma kezdete utáni 4 éven belül) malignitást regisztráltunk (4,4%) [12].

A tanszékünkön gondozott 218 sclerodermás betegből 10 betegnél összesen 11 malignus tumort (a betegek 4,6%-a) találtunk. Ez megegyezik a 366 hazai beteg túlélés-elemzése kapcsán találttal (4,4%) [12], valamint Roumm és Medsger [16] által közölttel (5%), de az általunk tapasztalt prevalencia alacsonyabb, mint amit például Chatterjee és mtsai [18] (8,4%), Derk és mtsai [9] (12%) vagy Hill és mtsai [17] (20,4%) találtak. Egy közelmúltbeli metaanalízis alapján a malignitások incidenciája SSc-ben 3,6 és 10,7% közé tehető [6]. A geográfiai különbségek valószínűleg a gondozási szisztémák eltéréseivel magyarázhatók. Az egyes daganattípusokat tekintve, irodalmi adatokkal egyetértésben, a NHL volt a leggyakoribb (3 esetben), ezt az emlő- és tüdőrák követte (2–2 eset), de betegeink között nyelőcsőrák, cervixrák, bőrrák és sarcoma is előfordult. Míg SSc-ben a betegek többsége általában a limitált formához (lcSSc) tartozik, addig a daganatos sclerodermás betegek közül 5 (50%) a diffúz (dcSSc) alcsoportba tartozott. Hill és mtsai [17] szintén magasabb SIR-t talált dcSSc esetében (lásd előbb). A daganat átlagosan 61 éves korban, 6,6 évvel a SSc fellépte után jelentkezett. Lu és mtsai [19] kohorszában az emlőrák szintén kb. 61 éves korban lépett fel, de átlagosan 22 évvel a SSc kezdete után. (A két emlőrákos betegünk közül az egyikben 16 évvel a SSc fellépte után, a másikban viszont évekkel a scleroderma kezdete előtt igazolódott emlődaganat.) Az átlagos túlélés betegeinkben 4,9 év. Bár a daganatos betegek alacsony száma a kohorszt nem teszi alkalmassá részletes statisztikai elemzésre, a malignitások összességét tekintve az SSc-s betegek valamivel veszélyeztetettebbek (SIR: 1,07) a Health for All adatbázis átlagpopulációs adataihoz képest. Hasonlóképpen, Chatterjee és mtsai [18] 1,2, míg Derk és mtsai [9] 1,5 körüli SIR-t észleltek. Ezen belül mindegyik daganatfejlés gyakoribb a sclerodermás betegekben, a betegeink adatai alapján számolt SIR értékek 5–52 között változnak. Legmagasabb a nye-

lőcsőrák és lymphoma SIR-je volt, ami, a gyakorisági sorrend tekintetében, megfelel az irodalmi adatoknak [9]. A rizikófaktorok közül a tartós vegyszerexpozíció szerepe felvethető az 1. beteg, a cyclophosphamid, illetve methotrexat szerepe a 2., illetve 11. beteg és a dohányzás tüdőrákot okozó szerepe a 4. beteg esetében (l. táblázat).

Ha külön az emlőrákot tekintjük, Lu és mtsai [19] 389 követett sclerodermás nőbeteg közül 21 esetben (5,4%) találta ezt a tumorfejlést. A tüdőrákkal kapcsolatban Pontifex és mtsai [20] azt találták, hogy a dohányzás függ össze leginkább a rák incidenciájával, míg a pulmonalis fibrosis, az anti-Scl-70-pozitivitás nem mutatott összefüggést ezzel. Saját eseteink közül egy betegben valószínűsíthető a dohányzás és a tüdőrák összefüggése (l. táblázat).

Míg eddig azt tárgyaltuk, hogy az egyes autoimmun betegségekben mekkora a szekunder tumorok kialakulásának rizikója, addig klinikánk hematológiai munkacsoportja egy másik aspektusból is megvizsgálta az autoimmun kórképek és a tumorok relációját: a klinikán gondozott 940 lymphomás beteg között keresték a társuló autoimmun kórképeket. Ebben a tanulmányban a 421 NHL-s beteg összesen 7,6%-ában találtak valamilyen autoimmun kórképet, közöttük viszonylag ritkán SSc-t is. Emellett 519 Hodgkin-kóros beteg közül 8,6%-nál észleltek autoimmun társulást. Az is figyelmet érdemel, hogy amíg a NHL-s esetek 70%-ában az autoimmun betegség megelőzte a lymphoma felismerését, addig a Hodgkin-kór után szekunder módon, a lymphoma jelentkezése és hosszú távú kezelése után alakult ki másodlagosan autoimmun kórkép [21].

A jelen tanulmány eredményeit és az irodalmi adatokat összegezve elmondható, hogy a korai diagnózis, az egyre szélesedő terápiás paletta, és a centrumokban történő aktív gondozás következtében a SSc-s betegek egyre nagyobb arányban élnek hosszabb ideig, növekszik a gondozott betegek átlagos életkora, ezért várhatóan növekedni fog a krónikus szervi károsodások, így elsősorban a vascularis betegségek és a társuló tumorok előfordulási gyakorisága. Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a sclerodermás betegek körében 3–10% a tumoros morbiditás. Ha a gondozás centrumokban történik, valószínűleg a korai diagnosztika és az alapbetegség korai agresszív kezelése következtében a szekunder tumorok prevalenciája alacsonyabb lehet. Nagyon fontos tehát, különösen a dcSSc alcsoportban, a szűrővizsgálatok kiterjesztése, a kiterjedt bőrfolyamattal, nyelőcső- és tüdőérintettséggel járó esetek rendszeres és szoros követése. A malignus betegség gyanúja esetén részletes tumor irányú átvizsgálás válhat szükségessé.

## Összefoglalás

Több autoimmun gyulladáshoz reumatológiai kórképben, így SSc-ben megnövekedhet a szekun-

der tumorok kialakulásának rizikója. Legtöbbször a lymphoproliferatív kórképek jelentkeznek gyakrabban (főleg SLE, Sjögren-szindróma, RA esetén), de szolid tumorok gyakoribbá válása is megfigyelhető (pl. SSc-ben a fibrotikus szövetekben). A reumatológiai terápiában alkalmazott immunszuppresszív szerek közül elsősorban a cyclophosphamid esetében valószínűsíthető onkogenitás. A tanszékünkön gondozott 218 sclerodermás beteg közül 10 betegnél összesen 11 malignus tumor alakult ki a követés során. Leggyakrabban lymphoma, emlő- és tüdőrák jelentkezett. Bár esetszámunk kicsi, SSc-ben az összes malignus tumor incidenciája valamelyest, ezen belül a lymphomák, tüdő-, nyelőcső-, emlőrák gyakorisága jelentősen megnő az átlagpopulációhoz képest. A scleroderma korai diagnózisa, agresszív terápiája és a szoros gondozás következtében hamarabb felismerhetővé, esetleg elkerülhetővé válik a döntően hosszabb betegséggfennállást követően kialakuló szekunder tumorok jelentkezése.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak *Hodosi Katalinnak* az adatfeldolgozásban nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért. A munka az OTKA T048541 jelzésű pályázat támogatásával készült.

## Irodalom

- [1] Szekanecz, É., András, Cs., Kiss, E., Tamási, L., Szántó, J., Szekanecz, Z.: Szisztémás autoimmun kórképekben és immunszuppresszív terápia következtében kialakuló szekunder tumorok. *Magy Immunol* 2006, 5, 10–15.
- [2] Bernatsky, S., Ramsey-Goldman, R., Clarke, A.: Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006, 18, 129–134.
- [3] Zvaifler, N.J.: Cancer and miscellaneous arthropathies. In: *Rheumatology* (Klippel, J. H., Dieppe, P. A., eds), Mosby, Chap 5/28, 1998, 345–398.
- [4] Marmur, R., Kagen, L.: Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. *Postgrad Med J* 2002, 111, 95–102.
- [5] Chakravarty, E. F., Genovese, M. C.: Musculoskeletal syndromes in malignancy. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology* (Harris, E. D. jr., Budd, R. C., Firestein, G. S., Genovese, M. C., Sergent, J. S., Ruddy, S., Sledge, C. B., eds.), 7th edition, Elsevier-Saunders 2005, 1754–1772.
- [6] Wooten, M.: Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008, 101, 59–62.
- [7] Tarr, T., Gyorfy, B., Szekanecz, É., Bhattoa, H.P., Zeher, M., Szegedi, G., Kiss, E.: Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Ann NY Acad Sci* 2007, 1108, 76–82.
- [8] András, C., Ponyi, A., Constantin, T., Csiki, Z., Szekanecz, É., Szodoray, P., Dankó, K.: Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008, 35, 438–444.
- [9] Derk, C. T., Rasheed, M., Artkett, C. M., Jimenez, S. A.: A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006, 33, 1113–1116.
- [10] Szekanecz, É., Szamosi, S., Gergely, L., Keszthelyi, P., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008 May 24 [Epub ahead of print].
- [11] Abu-Shakra, M., Guillemain, F., Lee, P.: Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993, 36, 460–467.
- [12] Cziráj, L., Pákozdi, A., Kumánovics, G., Varju, C., Szekanecz, Z., Nagy, Z., Szűcs, G.: Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 59–63.
- [13] Asten, P., Barrett, J., Symmons, D.: Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999, 26, 1705–1711.
- [14] Kinlen, L. J.: Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985, 21, 44–49.
- [15] Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980, 23, 581–590.
- [16] Roumm, A. D., Medsger, T. A. jr.: Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985, 28, 1336–1340.
- [17] Hill, C. L., Nguyen, A. M., Roder, D., Roberts-Thomson, P.: Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 728–731.
- [18] Chatterjee, S., Dombi, G. W., Severson, R. K., Mayes, M. D.: Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 2415–2424.
- [19] Lu, T. Y., Hill, C. L., Pontifex, E. K., Roberts-Thomson, P. J.: Breast cancer and systemic sclerosis: a clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol Int* 2008, 28, 895–899.
- [20] Pontifex, E. K., Hill, C. L., Roberts-Thomson, P.: Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 551–553.
- [21] Varoczy, L., Gergely, L., Zeher, M., Szegedi, G., Illes, A.: Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases – a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* 2002, 22, 233–237.

Levezés: Szekanecz Zoltán dr., DEOEC Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zs. Krt. 22., tel.: (06-52) 314-091, fax: (06-52) 414-489, e-mail: szekanecz@gmail.com